

61

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 173** ⁽¹³⁾ **C2**(51) МПК⁷ **A 61 K 31/721, 33/14, A 61 P 7/08**РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000123843/14, 20.09.2000

(24) Дата начала действия патента: 20.09.2000

(46) Дата публикации: 20.07.2002

(56) Ссылки: US 6110504 A1, 29.08.2000. RU 2056837 C1, 27.03.1996. RU 2142282 C1, 10.12.1999. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986, с. 101.

(98) Адрес для переписки:
109044, Москва, Лавров пер., 6, ГИКИМП,
патентный отдел

(71) Заявитель:

Государственный институт кровезаменителей и
медицинских препаратов

(72) Изобретатель: Хлябич К.Г.,

Черненко Г.Т., Мерзлов В.П.

(73) Патентообладатель:

Государственный институт кровезаменителей и
медицинских препаратов(54) ПРЕПАРАТ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ С ФУНКЦИЕЙ НОРМАЛИЗАЦИИ
КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ И ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

(57)

Изобретение относится к медицине и
медицинской промышленности. Сущностью
изобретения является препарат
гемодинамического действия с функцией
нормализации кислотно-основного и
электролитного баланса, представляющийсобой водный раствор декстрана с ММ 40000,
содержащий калия хлорид, кальция хлорид,
магния хлорид, натрия хлорид, ацетат натрия.
Техническим результатом является коррекция
водно-электролитного баланса и снижение
метаболического ацидоза. 2 табл.

RU 2 185 173 C2

RU 2 185 173 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 173** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl. ⁷ **A 61 K 31/721, 33/14, A 61 P 7/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000123843/14, 20.09.2000

(24) Effective date for property rights: 20.09.2000

(46) Date of publication: 20.07.2002

(98) Mail address:
109044, Moskva, Lavrov per., 6, GIKiMP,
patentnyj otdel

(71) Applicant:
Gosudarstvennyj institut krovezamenitelej i
meditsinskikh preparatov

(72) Inventor: Khiljabich K.G.,
Chernenko G.T., Merzlov V.P.

(73) Proprietor:
Gosudarstvennyj institut krovezamenitelej i
meditsinskikh preparatov

(54) PREPARATION OF HEMODYNAMIC ACTION WITH THE FUNCTION FOR NORMALIZATION OF ACID-BASE BALANCE AND ELECTROLYTE ONE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, medicinal industry.

SUBSTANCE: invention deals with a preparation of hemodynamic action with the function for normalization of acid-base and electrolyte balances as an aqueous dextran

solution with MM 40000 containing potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium chloride, sodium acetate. It is obtained the correction of water-electrolyte balance. EFFECT: decreased metabolic acidosis. 1 ex, 2 tbl

RU 2 185 173 C2

RU 2 185 173 C2

Изобретение относится к медицине и медицинской промышленности (растворы лекарственных).

Разработанный препарат предназначен для лечения травматического, операционного, токсического и ожогового шока; для улучшения артериального и венозного кровообращения с целью профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, эндотеритов, болезни Рейно, при дезинтоксикации при перитоните, панкреатите, язвенно-некротическом энтероколите; при различных состояниях, сопровождающихся гиповолемией, сочетающейся с нарушениями водного и электролитного баланса, а также метаболическом ацидозе.

Известный аналог препарата - реополиглюкин (1-3) является также плазмозамещающим раствором, однако отличающимся от него фармакологическим и биологическим действием.

Состав реополиглюкина:

Декстран - 100 г

NaCl - 9 г

Вода для инъекций - До 1 л

Показаниями к применению реополиглюкина являются пониженное капиллярное кровообращение, шоковое состояние, ожоги, расстройства артериального и венозного кровообращения.

Недостатком реополиглюкина является то, что при хорошем реологическом и гемодинамическом действии он не способствует восстановлению кислотно-основного состояния и снижению ацидоза. Однако в медицинской практике эти состояния встречаются чрезвычайно часто, и применение препарата при шоке различной этиологии, травмах, тромбозах бесспорно необходимо.

Целью изобретения является разработка лекарственного средства, которое обладало бы не только хорошими гемодинамическими свойствами, но и быстро восстанавливало кислотно-основное состояние и снижало ацидоз.

Указанная цель достигается тем, что разработан новый препарат - электролитный раствор, который, обладая хорошими гемодинамическими свойствами, одновременно способствует эффективному восстановлению кислотно-основного равновесия и быстрому подавлению метаболического ацидоза.

Препарат представляет собой водный раствор декстрана с молекулярной массой 40000, с добавлением следующих солей: натрия хлорида, калия хлорида, магния хлорида, кальция хлорида и натрия ацетата.

При общих одинаковых показаниях к применению разработанный препарат имеет ряд преимуществ перед реополиглюкином. Ионный состав солей подобран таким образом, чтобы эффективнее, чем реополиглюкин способствовать устранению шоковых состояний, нормализации кровотока, подавлению метаболического ацидоза.

Если учесть, что все патологические процессы, при которых применяются эти препараты, сопровождаются нарушением гемодинамики и одновременным развитием ацидоза, а разработанный препарат восстанавливает эти нарушения, то предпочтительнее применение этого

препарата, а не реополиглюкина.

Препарат применяют у взрослых и детей как компонент инфузионной терапии. Препарат применяют внутривенно. В зависимости от патологического процесса суточная доза для взрослых 5-20 мл/кг, а у детей 5-10 мл/кг.

Получено разрешение Фармакологического Государственного Комитета на проведение клинических испытаний препарата (Протокол 4 от 27 мая 1999 г.).

Приготовление препарата характеризуется следующим примером.

Пример. 100 г декстрана с ММ 40000, 5,26 г натрия хлорида, 0,37 г калия хлорида, 0,56 г кальция хлорида, 0,30 г магния хлорида, 0,68 г натрия ацетата растворяют в 900 мл апиrogenной воды и доводят объем раствора до 1 л, pH раствора не требует доведения и величина этого показателя составляет 6,0-7,0.

Раствор фильтруют через стерилизующие фильтры, разливают по 50, 100, 200 и 400 мл в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов по ГОСТ 10782-85*, укупоривают пробками из резины марки 52-369/1 по ТУ 38-006-269-90, обжимают колпачками алюминиевыми по ГОСТ Р 51314-99 или по 100, 250, 500 и 1000 мл в емкости из полиэтилена низкой плотности по ГОСТ 16337-77*Е марки 10803-020 (сорт высший или первый) с толщиной стенки не менее 0,5 мм. На каждую бутылку или емкость наклеивают этикетку. Этикетка в соответствии с РД 00001910-6-92, если нет оттилка на емкости.

Преимущество заявляемого препарата перед реополиглюкином показано на многих экспериментах на биологических моделях. Так, когда у животных (кошки) после кровопотери развивался метаболический ацидоз с падением pH крови до 6,4, одной группе вливали препарат, а второй - реополиглюкин в равных количествах. У животных, получивших реополиглюкин, pH крови практически не восстановился, в то время как после инфузии заявляемого препарата pH за короткое время установился на нормальном уровне, а значит, и ацидоз был купирован.

Результаты эксперимента представлены в табл.1.

Большая концентрация набора солей у заявленного препарата по сравнению с американскими препаратами декстран 40 и декстран 70, особенно ацетата (50 мМ против 5-10 мМ), лучше компенсирует дефицит солей крови и межтканевой жидкости, а также эффективнее корректирует метаболический ацидоз. Считается, что вводимый в состав заявленного препарата натрия ацетат при инфузии в организм включается в обмен веществ и анион $\text{CH}_3\text{-COO-}$ превращается в H_2O и CO_2 , а катион Na^+ , обладающий высокой щелочностью, взаимодействует с недоокисленными кислотными продуктами метаболизма и восстанавливает pH среды.

В табл. 2 указано изменение показателей кислотно-основного состояния и других параметров крови: pH, дефицит буферных оснований (BE), содержание бикарбонатных ионов (HCO_3^-), напряжение углекислого газа (pCO_2) у экспериментальных животных (кошек) после замещения кровопотери

заявленным препаратом.

У наркотизированных кошек после массивной кровопотери (30 мл/кг) развилось нарушение обмена веществ, при котором через 5 минут после замещения кровопотери заявленным препаратом на фоне восстановления артериального давления pH крови еще оставалось сниженным, дефицит буферных оснований крови (BE) превышал исходный уровень (-13,6±0,6 ммоль/л против -7,45±0,6 ммоль/л). Через 2-4 часа после инфузии препарата происходила коррекция кислотно-основного состояния: pH нормализовался, дефицит буферных оснований существенно уменьшился, а содержание бикарбонатных ионов (HCO_3^-) и напряжение углекислого газа (pCO_2) приближалось к исходным значениям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внутривенное введение заявленного препарата кошкам при острой кровопотере приводит к длительному восстановлению уровня окислительно-восстановительных процессов в пострадавшем организме.

Квинтасоль (по патенту RU 2056837), содержащий солевые компоненты и концентрации, что и у заявленного препарата, также предназначен для нормализации кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса. Однако квинтасоль, как и все кристаллоидные растворы, в том числе и комплексные (лактасол и др.), довольно быстро переходит через сосудистую мембрану в межклеточное пространство, увеличивая объем плазмы лишь на 25% от введенного объема. Такое свойство препарата не позволяет ему достаточно надежно и длительно проявлять свое лечебное действие.

Недостатком препаратов на основе декстрана является их закисление в процессе хранения до pH, равном 4,0 у реополиглюкина, и до pH 3,5 у реополиглюкина с глюкозой. Клиницисты

полагают, что плазмозаменители не должны иметь такие низкие значения pH для применения пострадавшим с развившимся ацидозом.

Учитывая свойство декстрана удерживать вокруг своей молекулы водные растворы, представлялось целесообразным соединить солевой комплекс квинтасоля с декстраном 40 и исследовать на совместимость и стабильность в процессе хранения.

Заявляемый препарат по всем физико-химическим параметрам оказался совместимым и стабильным, а значение pH неизменно удерживалось в пределах 6,0-7,0. Более длительное удержание солевого раствора вокруг молекул декстрана (до 3-х суток), а значит, в сосудистом русле обеспечивает продолжительное время предотвращения ацидоза и нормализует окислительно-восстановительный потенциал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина: 1993, ч. II, с. 133.
2. Регистр лекарственных средств России. - М.: Инфармхим, 1993, с. 221, 385, 511, 921.
3. Кочетыгов Н.И. Кровезаменители. - М.: Медицина, с. 23, 27, 83, 102.

Формула изобретения:

Препарат гемодинамического действия с функцией нормализации кислотно-основного и электролитного баланса на основе декстрана с ММ 40000 в водном растворе натрия хлорида, отличающийся тем, что препарат дополнительно содержит калия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид и натрия ацетат при следующем соотношении компонентов:

Декстран с ММ 40000 - 100,0 г
Калия хлорид - 0,37 г
Кальция хлорид - 0,56 г
Магния хлорид - 0,30 г
Натрия хлорид - 5,26 г
Натрия ацетат - 6,80 г
Вода для инъекций - До 1,0 л

Таблица 1

время наблюдения	показатели pH	
	реополиглюкин	заявляемый препарат
До кровопотери	7,4 \pm 0,03	7,5 \pm 0,04
Через 2 часа после кровопотери	6,4 \pm 0,02	6,5 \pm 0,03
После введения растворов		
Через 5 минут	6,6 \pm 0,02	6,9 \pm 0,02
Через 1 час	6,7 \pm 0,01	7,2 \pm 0,03
Через 4 часа	6,6 \pm 0,03	7,3 \pm 0,01

Таблица 2

Показатель Время наблюдения	pH, ед.	BE, ммоль/л	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	pCO ₂ , мм рт.ст.
До кровопотери	7,426 \pm 0,04	-7,45 \pm 0,6	15,45 \pm 1,4	24,4 \pm 1,7
После инфузии препарата				
5 минут	7,373 \pm 9,02	-13,6 \pm 0,6	11,2 \pm 0,8	19,2 \pm 1,5
2 часа	7,462 \pm 0,01	-9,2 \pm 1,2	14,65 \pm 1,1	20,4 \pm 1,4
4 часа	7,464 \pm 0,01	-3,6 \pm 0,9	14,90 \pm 1,3	20,3 \pm 0,7

RU 2 1 8 5 1 7 3 C 2

RU 2 1 8 5 1 7 3 C 2